

Л.Е. Радецкая, Ю.В. Занько, М.И. Дедуль,
Л.Я. Супрун

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИНОВ В ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Витебский государственный
медицинский университет

Агонист гонадотропин-релизинг гормона золадекс применен у 30 больных эндометриозом различной локализации и 17 - рецидивирующей гиперплазией эндометрия (РГЭ). В процессе лечения проводилось углубленное клинико-лабораторное обследование больных.

В течение первых двух месяцев лечения менометроррагии исчезли у всех больных. Аменорея наступила после двух инъекций препарата у 76,7 % больных эндометриозом и у всех – РГЭ. Болевой синдром больных не беспокоил. При этом эффективность терапии эндометриоза не зависела от локализации процесса. У всех больных с РГЭ было достигнуто выздоровление.

У больных эндометриозом быстро развилось большое количество побочных эффектов. Для их коррекции применялся новинет. В лабораторных параметрах у больных эндометриозом значимых изменений не было. Больные с РГЭ жалоб не предъявляли. Так как у женщин старше 40 лет с рецидивирующей гиперплазией эндометрия при применении золадекса наблюдалось ухудшение параметров углеводного обмена, мы рекомендуем проводить лечение а-ГнРГ под контролем уровня глюкозы в крови.

ВВЕДЕНИЕ

В женском организме гонадотропин-релизинг гормон (ГнРГ) выделяется из гипоталамуса в пульсовом режиме с интервалом около 90 минут постоянно на протяжении всего менструального цикла. В гипофизе ГнРГ связывается с рецепторами, вызывая ряд реакций, ведущих к

секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). ФСГ и ЛГ стимулируют циклическую секрецию эстрогенов и прогестерона в яичниках.

С 80-х годов прошлого столетия а-ГнРГ начали применяться в гинекологической практике. Вначале использовались лекарственные средства, которые вводились внутривенно каждый час с помощью специальных помп. В настоящее время применяются эндоназальные или депо-формы [5,6].

Синтетическим аналогом (агонистом) природного гонадотропного релизинг-гормона (ГнРГ) является золадекс (гозерелин). От природного ГнРГ он отличается двумя позициями аминокислот в полипептидной цепочке, в положении 6 и 10. Золадекс почти в 100 раз мощнее природного ГнРГ [10], который не может использоваться в клинической практике из-за высокой скорости разрушения (2-8 мин). Препарат выпускается в депо-форме с постоянно поддерживаемым высвобождением 3,6 мг вещества в день. Депо в виде биodeградирующей и биосовместимой лактид-гликолевой капсулы, внутри которой распределено лекарственное вещество, помещено в готовый к использованию шприц. Объем капсулы невелик (0,01 мл), что объясняет хорошую местную переносимость золадекса 3,6 мг. Вводится золадекс подкожно в переднюю брюшную стенку 1 раз в 4 недели. После введения лактогликолевый полимер начинает медленно растворяться, образуя натуральные гликолевую и молочную кислоты. Гозерелин же разлагается на преимущественно пептидные фрагменты, которые элиминируются через почки и желудочно-кишечный тракт.

Обладая большим сродством к рецепторам, чем природный гормон, золадекс активно связывается с рецепторами в гипофизе, вызывая истощение их ресинтеза. Это приводит к тому, что гипофиз становится невосприимчивым к последующей стимуляции, вызванной как золадексом, так и собственно ГнРГ. В результате происходит резкое уменьшение, практически

прекращение, продукции гонадотропных, а, следовательно, и стероидных гормонов яичниками, включая базальный синтез последних. Развивается состояние глубокой гипоестрогении, сравнимое только с постменопаузой [9,10, 11]. Именно из-за возникновения серьезных, зачастую необратимых, побочных эффектов, применение их ограничено 6 месяцами. К наиболее серьезным осложнениям применения а-ГнРГ относятся: потеря костной массы (на 6,3% за 2 месяца) [8, 9], изматывающие «приливы» [6, 8, 12, 13], психические расстройства, выраженная депрессия [14] и другие. Назначение эстрогенов на фоне приема а-ГнРГ [5, 11, 12, 13] позволяет добиться уменьшения, но не ликвидации побочных эффектов [12]. Восстановление уровней эстрадиола, которые были до начала лечения, происходит примерно через 8 недель после последней инъекции депо.

Делались попытки применения а-Гн-РГ в лечении миомы матки, бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, овуляторных болей, рака молочной железы у молодых женщин, стойких гиперпластических процессов эндометрия (в том числе аденоматоза), в подготовке эндометрия к процедуре аблации, в программе экстракорпорального оплодотворения.

Известно, что эндометриоз до настоящего времени является часто встречаемым, но трудно поддающимся лечению заболеванием. Сопровождаясь длительными кровотечениями и сильнейшими болями, он снижает качество жизни и трудоспособности больных. Ситуация осложняется тем, что страдают, как правило, женщины молодого трудоспособного возраста, которые нередко теряют свою репродуктивную функцию. Считается, что в гипоестрогенных или гиперандрогенных условиях эндометриоидные очаги подвергаются обратному развитию. Поэтому ожидалось, что применение а-ГнРГ может решить проблему лечения. К сожалению, после прекращения введения препарата в значительном проценте случаев размеры патологических очагов и клинические симптомы возвращаются к исходному уровню, то есть, лечение дает временный эффект.

Рецидивирующая гиперплазия эндометрия также остается проблемой в современной гинекологии. Традиционное лечение гестагенами зачастую не дает эффекта. В таких случаях приходится идти на оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками. В последнее время, особенно при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству, применяется электро- или лазерная коагуляция (аблация) эндометрия. Однако после аблации эндометрия возможны рецидивы гиперпластических процессов, а также остаётся вероятность развития злокачественной трансформации эндометрия в участках, изолированных за счёт внутриматочных синехий. Радикальное же оперативное вмешательство является фактором, ухудшающим качество всей последующей жизни пациента. Поэтому ведется поиск повышения эффективности консервативного лечения [2, 3, 4].

Целью наших исследований явилась оценка эффективности, частоты и выраженности побочных эффектов золадекса у больных эндометриозом и рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено лечение золадексом у 30 больных эндометриозом (первая группа) и у 17- рецидивирующей гиперплазией эндометрия (РГЭ) - вторая группа. Препарат вводился подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней в течение 6 месяцев для лечения эндометриоза и 4-х для лечения РГЭ.

Проводился мониторинг состояния женщины по следующим клиническим и клинико-лабораторным параметрам: липидный профиль, иммунограмма, общий анализ крови и мочи, бактериоскопическое и онкоцитологическое исследование. Биохимический анализ крови включал в себя определение общего белка, альбуминов, глобулинов, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, кальция, неорганического фосфора,

сывороточного железа, магния. Определяли содержание гормонов яичников, гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и инсулина.

Возраст больных эндометриозом находился в пределах от 25 до 45 лет ($33,4 \pm 4,2$ года). У 6 больных имел место эндометриоз матки, у 2 - яичников, у 1 - экстрагенитальный. Множественная локализация очагов была у 12 пациенток. У 9 женщин эндометриоз различной локализации сочетался с миомой матки. Три человека ранее подверглись консервативной миомэктомии. У 9 больных диагноз был подтвержден лапароскопически, в остальных случаях - методом трансвагинальной ультрасонографии. После 2-3 инъекций, в связи с выраженностью побочных эффектов золадекса, с целью коррекции последствий, как правило, больным назначали новинет.

Возраст больных РГЭ находился в пределах от 40 до 52 лет (в среднем $47,3 \pm 2,7$ года). Всего применили золадекс у 17 женщин, полный курс лечения прошли 16. Все больные на протяжении предыдущих 3-6-ти лет неоднократно лечились у гинеколога по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия. У каждой пациентки было применено, как правило, 2 - 3 схемы лечения гестагенами или антиэстрогенными препаратами (норколут, прималют-нор, 17-оксипрогестерон капронат, депо-провера, тамоксифен). Препараты назначались в непрерывном или циклическом режиме (в зависимости от возраста) в течение 6-9 мес. Во всех случаях эффект от проведенной терапии был не полным либо кратковременным. Поэтому проводились повторные курсы гормонотерапии, суть которых заключалась либо в смене препарата, либо в увеличении дозы или кратности введения того же препарата. До начала лечения золадексом всем больным была выполнена гистероскопия и отдельное диагностическое выскабливание матки с последующим гистологическим исследованием эндометрия. Гистологическое подтверждение диагноза гиперплазии было получено во всех случаях. Восемь больных подверглись оперативному вмешательству в плановом порядке, семь - в экстренном.

Гистероскопии предшествовало ультразвуковое сканирование органов малого таза. У 4 пациенток нами был впервые выявлен инсулиннезависимый сахарный диабет. Данным женщинам лечение проводилось на фоне антидиабетической диеты и приема препарата сиофор. Биохимические параметры были в пределах физиологической нормы.

Болевой синдром оценивался с помощью визуальной аналоговой шкалы. Изучение уровня тревожности производилось с помощью опросника личностной и ситуационной тревожности Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина. Выявление уровня депрессивных нарушений проводилось с помощью опросника Цунга [1, 7]. На основании анкеты, заполняемой пациентом, согласно данным методикам вычислялся уровень личностной и ситуационной тревожности и уровень депрессии. При оценке уровня депрессии по шкале Цунга результат до 20 баллов расценивался как отсутствие депрессивных расстройств, 20-40 баллов - легкая депрессия, 41-60 баллов - умеренная депрессия, 61-80 баллов и более - тяжелая депрессия. При интерпретации данных личностной и ситуационной тревожности по методике Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина мы придерживались следующих параметров: до 30 баллов - низкая тревожность; 31-45 баллов умеренная тревожность; 46 и более - высокая тревожность [1].

Изучение параметров качества жизни проводилось с помощью экспресс-методики NAIF (New Assessment and Information form to Measure Quality of life), разработанной P.Y.Hugenholtz and R.A.M. Erdman в 1995 году [1]. На о[б]щей методике оценивалось шесть параметров качества жизни: функциональная мобильность (ФМ), эмоциональное состояние (ЭС), сексуальная функция (СФ), социальная функция (СоцФ), познавательная функция (ПФ), экономическое положение (ЭП). По сумме баллов анкеты вычислялся интегральный показатель (ИП) качества жизни. Все полученные показатели переводили в проценты. Показатели считались нормальными, если были равны 100% или приближались к этому уровню. Как правило, это

наблюдалось у людей с сохранными функциями, довольными всеми сторонами своей жизни. Уровень показателей до 75% расценивался как незначительное снижение качества жизни, до 50% - как умеренное, до 25% - как значительное, менее 25% - как резко выраженное.

Результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6.0 и представлены в виде $M \pm \sigma$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных эндометриозом уже через 8 недель после начала лечения, то есть после двух инъекций золадекса, не зависимо от локализации процесса, было отме-

чено эффективное уменьшение основных клинических проявлений заболевания. Так, боли в низу живота полностью исчезли у 10 пациенток из 16, диспареуния – у 7 из 10. Интенсивность болей была существенно меньшей. Более длительно (до 4 месяцев лечения) сохранялись боли в области крестца. Болезненность при пальпации заднего свода влагалища и яичников, которая имела место у 2 больных, сохранилась только у одной, и была выражена в значительно меньшей степени. Менометроррагии исчезли у всех больных. У 23 (76,7 %) больных после двух инъекций золадекса наступила аменорея.

Однако в связи с развившейся стойкой гипоестрогенемией быстро появились побочные эффекты, характерные для постменопаузы (таблица 1).

Таблица 1

Побочные эффекты, развившиеся у больных эндометриозом
через два месяца применения золадекса

Характер жалоб	Частота встречаемости жалоб, n=30	
	число женщин	%
приливы	22	73,3
потливость	20	66,6
снижение либидо	13	43,3
сухость слизистой влагалища	1	3,3
прибавка в весе (в среднем на 2 кг)	10	33,3
головные боли	17	56,6
атрофия молочных желез	7	23,3
увеличение молочных желез	2	6,6
бессонница	10	33,3
астения	2	6,6
инфекция верхних дыхательных путей (ОРВИ, фарингит, грипп)	8	26,6
раздражительность	14	46,6
депрессия	6	20,0
акне	3	10,0
себорея	2	6,6
боли в сердце	6	20,0
периферические отеки	8	26,6
тошнота	6	20,0
головокружение	9	30,0
миалгия	7	23,3
судороги нижних конечностей	5	16,6
повышение АД	6	20,0

Как видно из представленных данных, уже через 8 недель лечения золадексом приливы возникли у 73,3 % больных, потливость - у 46,6 %, раздражительность - у 46,6 %, депрессия - у 20,0 % пациенток. Либи́до снизилось у 43,3 % женщин, сухость слизистой влагалища возникла у 3,3 %, акне - у 10,0 %, себорея у 6,6 %, прибавка в весе (в среднем на 2 кг) у 33,3 % больных. Если до лечения головные боли беспокоили 2 больных, а боли в сердце – одну, то уже после двух введений золадекса головные боли отмечались у 17, а боли в сердце – у 6 пациенток. Среди побочных эффектов отмечались также: периферические отеки (26,6 %), атрофия молочных желез (у 23,3 %), увеличение молочных желез (у 6,6 %), тошнота (у 20,0 %), головокружение (30,0 %), бессонница (33,3 %), астения (6,6 %), миалгия (23,3 %), судороги нижних конечностей (16,6 %), инфекция верхних дыхательных путей, такие как ОРВИ, фарингит, грипп (26,6 %), гипертензивное состояние (20,0 % больных). Систолическое АД повышалось до 130-150 мм.рт.ст., диастолическое - до 90-100 мм.рт.ст. при исходной склонности этих больных к гипотонии. За время лечения

аллергических реакций после введения препарата отмечено не было. В целом выраженность побочных эффектов значительно ухудшила качество жизни больных и послужила обоснованием для назначения в последующем поддерживающей (add-back) терапии эстроген-гестагенными препаратами. Многие пациентки, особенно с сопутствующим эндометриозом бесплодием, считали, что их самочувствие на фоне лечения золадексом было значительно хуже, чем до лечения.

В процессе лечения золадексом нами не было отмечено достоверных изменений показателей гемоглобина, эритроцитов, СОЭ, лейкоцитарной формулы. Уровни последних не выходили за пределы нормальных значений. Основные биохимические показатели также оставались в пределах нормальных значений на протяжении всего периода лечения.

Учитывая неблагоприятное воздействие золадекса на гемодинамические показатели, нами были оценены основные параметры липидного профиля у этих больных в динамике лечения. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика липидного профиля в процессе лечения золадексом у больных эндометриозом

Наименование показателя	До лечения	Период лечения	
		Через 8 недель	Через 20 недель
Количество больных	18	17	12
Общий холестерин, ммоль/л	4,75±0,67	4,84±1,09	5,74±1,00 •
ЛПВП, ммоль/л	1,53±0,35	1,6±0,35	1,68±0,27
ЛПНП, ммоль/л	2,56±0,49	2,69±0,99	3,56±1,05 •
Триглицериды, ммоль/л	1,26±0,51	1,02±0,43 •	1,07±0,34
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	2,27±0,79	2,26±1,17	2,16±0,91

• - достоверность различий в сравнении с состоянием до лечения

Как видно из таблицы 2, через 8 недель применения а-ГнРГ отмечено снижение уровня триглицеридов с (1,27±0,49) ммоль/л до (1,07±0,46) ммоль/л. Остальные показатели липидного статуса были не изменены.

С 3-го месяца лечения с целью снижения интенсивности побочных эффектов больные принимали заместительную гормонотерапию - эстроген-гестагенный препарат новинет. Через 20 недель лечения золадексом и новинетом отмечено досто-

верное повышение уровня общего холестерина с $(5,09 \pm 0,96)$ ммоль/л до $(5,74 \pm 1,00)$ ммоль/л ($P=0,028$). У здоровых показатель находился в пределах $(3,4-5,2)$ ммоль/л. Повышались и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – до начала лечения $(2,56 \pm 0,49)$ ммоль/л ($n=17$), после 5 инъекций – $(3,56 \pm 1,05)$ ммоль/л ($P=0,003$). Референтные значения ЛПНП составляют $(2,92-3,5)$ ммоль/л. Повышение уровней ОХ и ЛПНП может объясняться как неблагоприятным антиэстрогенным влиянием золадекса, так и действием эстрогенов, содержащихся в новинете.

Таким образом, наши данные согласуются с результатами, полученными предыдущими исследователями о том, что а-ГнРГ дают эффективное снижение болей в лечении больных эндометриозом [5, 8, 9]. Но применение их ограничено 6 месяцами из-за возникновения серьезных побочных эффектов, зачастую необратимых [6, 12, 13, 14].

Таким образом, отсутствие значимых ухудшений параметров эндокринного, иммунного статуса и показателей липидного и белкового метаболизма, функции щитовидной железы и печени при выраженном снижении качества жизни этих больных свидетельствует о том, что непосредственной причиной катастрофического падения качества жизни является резкое падение уровней гонадотропных и половых гормонов.

Через 2-6 месяцев после прекращения лечения побочные эффекты нивелировались, однако это происходило, как правило, параллельно с возобновлением клиники заболевания.

В группе больных рецидивирующей гиперплазией эндометрия средний возраст больных составил $(48,00 \pm 4,16)$ лет. Во второй группе (больные РГЭ) средняя масса тела больных достигала $(98,34 \pm 8,23)$ кг, индекс массы тела (ИМТ) – $(31,6 \pm 3,2)$. Уровень гемоглобина перед началом лечения был $(114,83 \pm 16,68)$ г/л, количество эритроцитов $(3,77 \pm 0,55) \cdot 10^{12}/л$, СОЭ – $(12,75 \pm 6,40)$ мм/ч. Исследуемые биохимические параметры были в пределах физиологической нормы. При изучении иммунного статуса до начала лечения была выяв-

лена тенденция к угнетению Т-клеточного звена иммунитета. Анализ липидного профиля показал увеличенный уровень общего холестерина – $(5,86 \pm 0,65)$ ммоль/л (у здоровых – $3,4-5,2$ ммоль/л), ЛПНП $(3,83 \pm 0,55)$ ммоль/л (у здоровых – $(2,92-3,5)$ ммоль/л), коэффициента атерогенности – $(3,31 \pm 0,47)$ ед. (у здоровых – до 3 ед.). Болевой синдром разной степени интенсивности наличествовал у всех пациенток. Изолированная гиперплазия эндометрия встречалась только у 2 пациенток, у остальных имелась сочетанная гинекологическая патология: аденомиоз – у 8, миома матки – у 6 пациенток. У одной женщины было выявлено сочетание миомы матки и аденомиоза. Лекарственная аменорея была достигнута после первой инъекции а-ГнРГ у 13 женщин, после второй – у всех. Все три размера матки имели тенденцию к уменьшению. Толщина эндометрия перед второй инъекцией составила $(2,32 \pm 6,74)$ мм, в последующем эндометрий был линейным.

Через месяц после окончания лечения при ультразвуковом сканировании эндометрий не визуализировался. При контрольном раздельном диагностическом выскабливании матки через 6 месяцев от начала лечения (через 2 месяца после последней инъекции) гистологическая картина эндометрия была представлена его атрофией, что свидетельствует о полном клиническом излечении патологического процесса.

Болевой синдром после первой инъекции золадекса был полностью ликвидирован, т.е. интенсивность по визуальной аналоговой шкале составила 0 баллов – у 11 пациенток. Интенсивность болей значительно (на 4-5 баллов) снизилась у 4 пациенток. У одной пациентки были незначительные изменения болевых ощущений (на 2 балла), и отсутствие эффекта имело место также в одном случае.

Побочных эффектов после первой инъекции отмечено не было. После второй инъекции приливы и потливость были выявлены у одной пациентки, после третьей – у двух. Из литературы известно, что применение агонистов гонадотропных релизинг гормонов для лечения эндометриоза

сопровождается развитием значительного количества побочных эффектов, требующих лекарственной коррекции. Достаточно хорошая переносимость препарата больными с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, по-видимому, может быть обусловлена тем, что возраст этих женщин был близок к возрасту естественной менопаузы. Возможно, имеет значение и тот факт, что в отличие от больных эндометриозом, женщины с РГЭ имели гиперхолестеринемические отклонения в липидном спектре крови уже до начала лечения, которые сохранялись и в процессе лечения.

Только у одной пациентки С., страдающей артериальной гипертензией и хроническим пиелонефритом, после второй инъекции золадекса произошло утяжеление степени артериальной гипертензии, развился симпатоадреналовый криз, появились резко выраженные отёки нижних конечностей и передней брюшной стенки. Лечение было прекращено, больная была госпитализирована в терапевтический стационар.

При контрольном параклиническом обследовании после лечения были выявлены следующие изменения: увеличение уровня иммуноглобулинов класса М с $(1,86 \pm 0,30)$ г/л до $(2,05 \pm 0,90)$ г/л ($p < 0,05$), а также трийодтиронина – с $(2,84 \pm 0,60)$ нмоль/л до $(3,04 \pm 0,26)$ нмоль/л ($p < 0,05$). Снижение уровней эстрадиола с $(1,065 \pm 1,81)$ нмоль/л до $(0,073 \pm 0,077)$ нмоль/л ($p < 0,001$), прогестерона с $(4,09 \pm 1,30)$ нмоль/л до $(0,13 \pm 0,13)$ нмоль/л ($p < 0,001$) объясняется механизмом действия золадекса. Уровни тестостерона хотя и оставались в пределах нормальных значений, достоверно возрастали в процессе лечения с $1,19 \pm 0,33$ нмоль/л до $(1,29 \pm 0,83)$ нмоль/л ($p < 0,01$). Обращало на себя внимание увеличение уровня глюкозы в крови с $(5,79 \pm 0,99)$ до $(6,36 \pm 1,83)$ ммоль/л ($p < 0,05$) и снижение инсулина с $(87,12 \pm 84,42)$ пмоль/л до $(51,85 \pm 35,82)$ пмоль/л ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о влиянии золадекса на метаболизм углеводов у этих больных и требует дальнейшего изучения.

Все параметры качества жизни анализируемой группы больных были снижены умеренно, а показатель сексуальной

функции – значительно (рис. 1). Показатель функциональной мобильности составил $(56,4 \pm 3,1)$ %, сексуальной функции – $(41,4 \pm 5,9)$ %, эмоционального состояния – $(52,7 \pm 5,2)$ %, экономического положения – $(66,2 \pm 7,7)$ %, социальной активности – $(63,5 \pm 4,7)$ %, познавательной активности – $(68,3 \pm 5,2)$ %, что было достоверно ниже аналогичных показателей лиц контрольной группы (соответственно $(77,2 \pm 2,5)$ %; $(88,3 \pm 4,0)$ %; $(73,1 \pm 4,4)$ %; $(94,0 \pm 2,0)$ %, $(71,5 \pm 3,5)$ % и $(83,9 \pm 3,5)$ %) ($p < 0,001$). Снижение показателя сексуальной функции, функциональной мобильности, социальной функции, познавательной функции и эмоционального состояния у больных, вероятно, является следствием их болезненного состояния. Обращали на себя внимание более низкие показатели экономического положения пациенток в сравнении со здоровыми по данным теста NAIF. После лечения отмечена достоверно значимая положительная динамика в показателях сексуальной функции $(71,6 \pm 6,8)$ %, экономического положения $(72,8 \pm 1,7)$ % и функциональной мобильности $(69,8 \pm 4,2)$ %. Эмоциональное состояние, социальная функция, познавательная функция достоверно не изменялись.

В целом показатели качества жизни этих женщин и после лечения не достигли уровня здоровых лиц. Вероятно, это может быть объяснено наличием у всех больных серьёзной сопутствующей патологии – сахарного диабета, артериальной гипертензии и др., которые вносили свой вклад в снижение качества жизни этих женщин, а также, возможно, наличием у данных больных сформировавшегося за период болезни определённого стереотипа поведения. В наибольшей степени (на 73% от исходного уровня) улучшились показатели сексуальной функции, что может быть обусловлено, с одной стороны, ликвидацией менометроррагий, а с другой, вероятно, можно говорить об отсутствии подавляющего влияния золадекса на сексуальное влечение. Последнее коррелирует с возрастанием уровня тестостерона в процессе лечения золадексом.

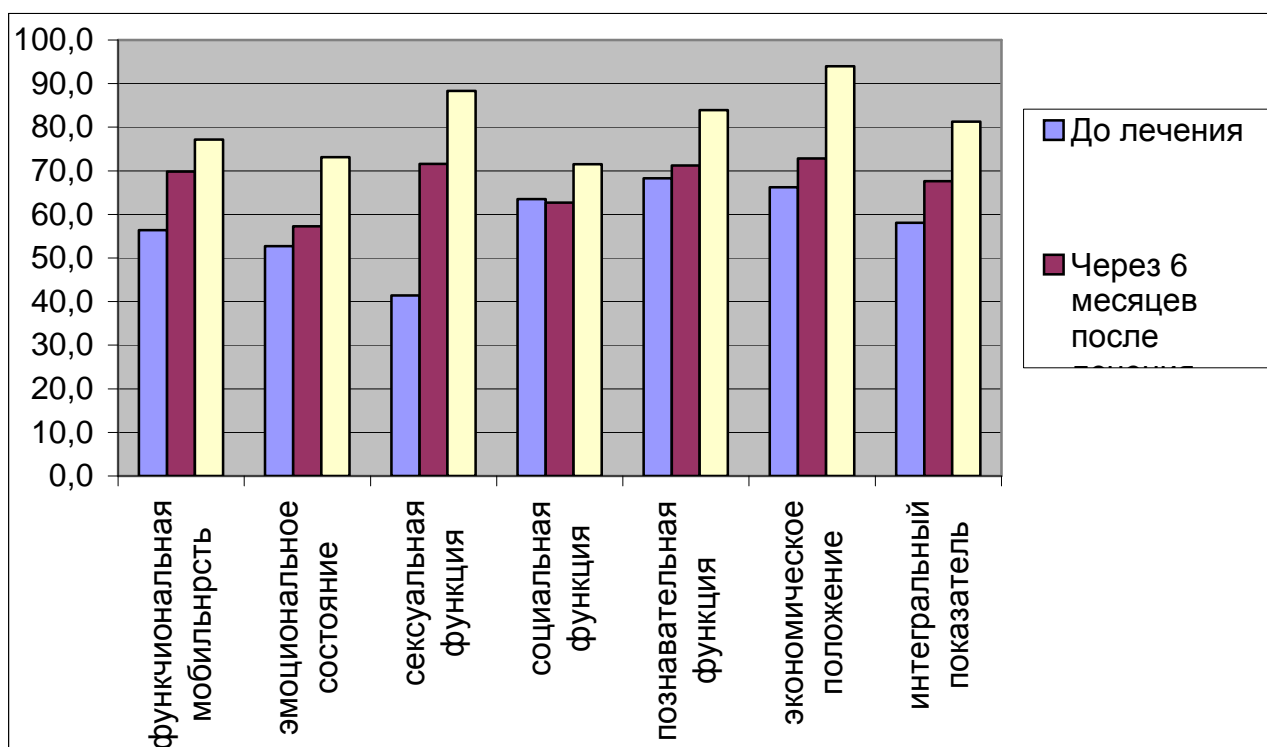


Рис. 1. Динамика качества жизни женщин с РГЭ при лечении золадексом

При анализе данных по шкале личностной тревожности в тесте Спилберга-Ханина у всех женщин контрольной группы был выявлен умеренный уровень тревожности, равный ($35,6 \pm 2,8$) балла. В основной группе была выявлена низкая личностная тревожность у одной пациентки, высокая тревожность – у 6 пациенток, умеренный уровень – у 6 женщин. При анализе этого параметра через 6 месяцев получены следующие данные: низкая личностная тревожность – две женщины, высокая – 6 женщин, умеренная тревожность – 5 человек. Индивидуальная балльная оценка теста в процессе лечения, как правило, существенной динамики не подвергалась. Отсутствие динамики этого показателя может быть объяснено тем, что личностная тревожность – это стабильная, мало поддающаяся изменению характеристика личности.

При анализе данных по шкале ситуационной тревожности в контрольной группе у 15 женщин (78,95% случаев) был выявлен умеренный уровень тревожности и у 4 (21,05% случаев) – высокий уровень.

В основной группе высокий уровень ситуационной тревожности был выявлен у 5 пациенток, умеренный – у 6, низ-

кий – у 2. Через 6 месяцев после лечения высокая ситуационная тревожность была отмечена у 3 женщин, низкая – у одной, умеренная – у семи.

При анализе данных по шкале депрессивных расстройств Цунга полученные результаты распределились следующим образом. В контрольной группе у 18 пациенток (94,74% случаев) не было зарегистрировано депрессивных расстройств, у одной выявлена лёгкая депрессия (5,36% случаев). У больных с РГЭ депрессивные расстройства отсутствовали у 3 пациенток, лёгкая депрессия была у 7 женщин, умеренная – у двух, тяжёлая – у одной. Женщинам с умеренной и тяжёлой степенью депрессии была рекомендована консультация психотерапевта, а с лёгкой степенью депрессии – консультация психолога. Через 6 месяцев значительной динамики депрессивных расстройств выявлено не было: у 4 пациенток депрессивные расстройства отсутствовали, у остальных находились на умеренном уровне. К нашей рекомендации проконсультироваться у психолога или психотерапевта положительно отнеслась только одна женщина с тяжёлой депрессией. Ей был проведен курс лекарственной и психотерапевтической коррек-

ции (аутогенная тренировка). Низкая информированность пациентов, недостаточно развитая служба психологической помощи и определённые стереотипы мышления, существующие у населения республики, не позволили произвести адекватную коррекцию психологического состояния остальных пациенток.

ВЫВОДЫ

При рецидивирующих гиперпластических процессах эндометрия, резистентных к гормонотерапии, применение агонистов ГнРГ может быть альтернативой гистерэктомии, так как у большинства больных уже в течение первого месяца лечения приводило к развитию лекарственной аменореи, эффективному подавлению гиперпластического роста эндометрия при отсутствии выраженных побочных эффектов. Учитывая ухудшение параметров углеводного обмена у больных с РГЭ, применение золадекса у женщин старше 40 лет с рецидивирующей гиперплазией эндометрия следует проводить под контролем уровня глюкозы в крови.

Агонист Гн-РГ золадекс эффективно подавляет симптоматику эндометриоза в период лечения, независимо от локализации патологических очагов. Однако, ценность метода снижается за счет тяжести побочных эффектов препарата, требующих лекарственной коррекции, а также быстрого возвращения симптоматики заболевания после окончания курса лечения.

SUMMARY

L.E.Radzetskaya, Yu.V.Zanko, M.I.Dedul,
L.Ya.Suprun

THE RESULTS OF USING OF GONADOTROPING RELEASING HORMONE AGONISTS FOR THE TREATMENT OF GYNECOLOGICAL DISEASES

Gonadotroping releasing hormone agonist zoladex had been used in 30 patients with endometriosis and 17 – recurrent endometrial hyperplasia (REH). During treatment course we made (did) complete clinical and laboratory examination of the patients.

During two first months abnormal uterine bleeding stopped in all the patients. Amenorrhea begins above 2 injections of medicine in 76,7% patients with endometriosis and in all patients with REH. Aches had stopped too (All the patient did not have pains) In 6 month all the patients with REH had get endometrial atrophy – it means REH was cured. The treatment result of patient with endometriosis was good but not steady. In same months last zoladex injection the disease manifestations got back.

Side-effects. Zoladex had many side-effects in patients with endometriosis. Novinet was available for their decreasing. All the laboratory data in these patient was not exchanged. In the patients with REH zoladex did not cause a change the condition for the worth. In these patients zoladex have get only one side effect – it injured the carbo-hydrate metabolism. So we recommend to check glucose level in patient above 40 years ago with REH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. – М., 2002. – 506 с.
2. Карпушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимов З.А., Коган О.М.// Акушерство и гинекология – 2005. – №6. – С. 37-42.
3. Колгушкина Т.Н., Барсуков А.Н., Кирдик В.Н.// Медицинские новости - 1997. – №11. – С. 27-32.
4. Кулаков В.И., Шилова М.Н.// Акушерство и гинекология. – 1998. - №2. – С. 3-6.
5. Пересада О.А. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза: Учебное пособие.- Мн.: Бел. наука, 2001. - 274с.
6. Радецкая Л.Е., Супрун Л.Я. Эндометриозная болезнь (патогенез, диагностика и лечение).- Витебск,- 2000. – 112с.
7. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. – Самара, 1998. – 482 с.
8. Agarwal S.K. Comparative effects of GnRH agonist therapy. Review of clinical studies and their implications// J. Reprod. Med. - 1998.- V. 43 (3 Suppl). - P.293-298.

9. Bergqvist A., Jacobson J., Harris S. A double-blind randomized study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone// Gynecol. Endocrinol. - 1997.- V.11(3). - P. 187-194.
10. Data on file: Zeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, England/
11. Donnez J. Today's treatments: medical, surgical and in partnership// Int. J. Gynaecol. Obstet. -1999.- V. 64 Suppl 1.-P.5 - 13.
12. Gonadotropin-releasing hormone analogue plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial./ O.Gregoriou, S. Konidaris, N.Vitoratos et al.// Int. J. Fertil. Womens Med.- 1997.- Vol.42 (6).- P. 406-411.
13. Schlaff W.D. Extending the treatment boundaries: Zoladex and add-back// Int. J. Gynaecol.Obstet.- 1999.- Vol. 64 Suppl 1.- P.25-31.
14. Warnock J.K., Bundren J.C. Anxiety and disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy// Psychopharmacol. Bull. - 1997.-Vol. 33 (2).- P. 311-316.
